CARTIMAX

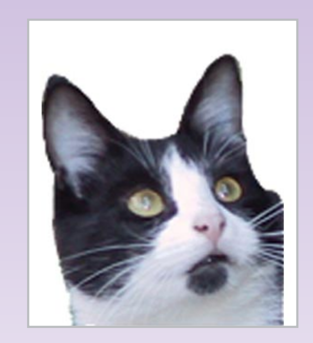
L'alliance par

GLUCOSAMINE SULFATE

HARPAGOPHYTUM

REINE DES PRES

OLIGO-ELEMENTS







LA GLUCOSAMINE SULFATE

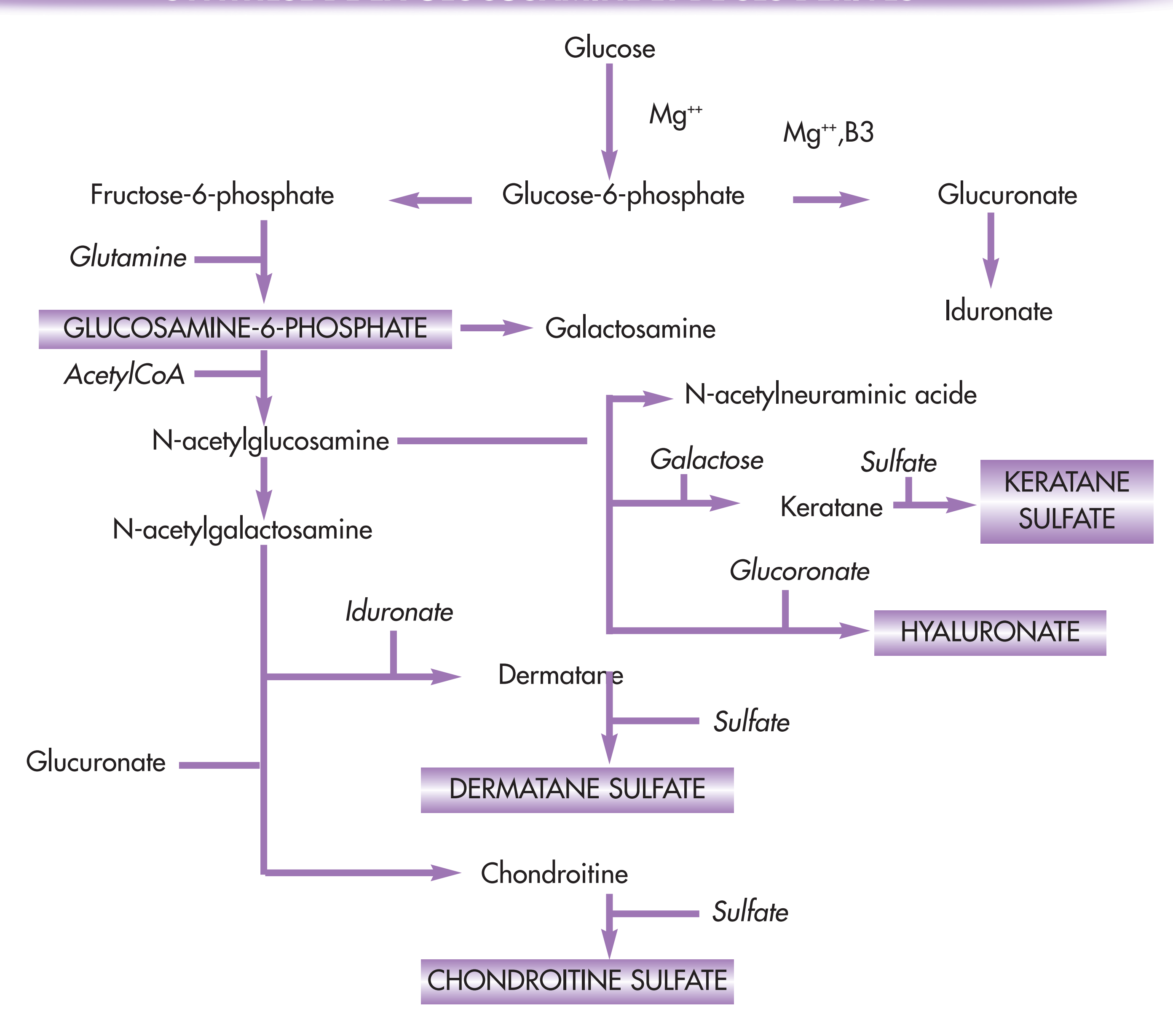
1 BIOCHIMIE

La glucosamine (2-amino-2-desoxyalphaDglucose) est un des deux sucres hexosamine principaux des cellules animales (avec la galactosamine).
C'est une petite molécule, composée d'un sucre, le glucose, et d'un acide aminé, la glutamine, très soluble dans l'eau et dans des solvants comme le méthanol.
La glucosamine est transformée dans l'organisme en glucosamine-6-phosphate (G6P) élément fondamental pour la synthèse de molécules telles que : les glycosaminoglycanes (ex.chondroitine), glycoprotéines, glycolipides, hyaluronates et protéoglycanes.

L'isomère actif est la D-Glucosamine.

CARTIMAX contient 100 % de D-Glucosamine sulfate.

SYNTHESE DE LA GLUCOSAMINE ET DE SES DÉRIVÉS



2 METABOLISME

La **glucosamine sulfate** a un petit poids moléculaire. Elle est très soluble dans l'eau. Après une prise orale, le marquage radioactif au C14 et C13 **chez le chien** et chez l'homme permet d'affirmer que la **glucosamine sulfate** est presque **totalement absorbée** au niveau intestinal. Elle diffuse ensuite très bien par voie sanguine jusqu'au foie et se concentre dans le cartilage. *(7.30)*

3 MECANISME D'ACTION

« La quasi-totalité des essais cliniques et des publications a été faite avec de la glucosamine sulfate et ne peut être généralisée à d'autres Glucosamine (Nacetyl et chlorhydrate). » *(23.24.31)*

La **glucosamine sulfate** joue un rôle essentiel dans le maintien des propriétés hydrophiles de la matrice cartilagineuse grâce à plusieurs mécanismes d'action :

ACTION SUR L'ANABOLISME

STIMULATION DES SYNTHESES DE PROTEOGLYCANES

➨ La **glucosamine sulfate augmente la synthèse** par les cellules du cartilage de macromolécules (glycosaminoglycanes, chondroitine sulfate, acide hyaluronique...) constitutives de la matrice extra-cellulaire du cartilage. Seule la **glucosamine sulfate** (et non la chondroitine sulfate) permet la synthèse **d'acide hyaluronique** dont le rôle est si important dans le maintien de l'intégrité articulaire. *(1.2.3.5.6.8.14.16.22)*
Cette stimulation se poursuit pendant plusieurs jours après l'arrêt de l'administration de la **glucosamine sulfate**, d'où le terme de « rémanence » parfois employé pour caractériser cette action (1).

➨ Inhibition de la destruction de la galactose-b-1.3 glucuronosyltransférase, une enzyme clé dans la synthèse des glycosaminoglycanes. *(9.10.13.15)*

ACTION SUR LE CATABOLISME

INHIBITION DE L'ACTIVITE ENZYMATIQUE

➨ Inhibition des aggrécanases, des métalloprotéases matricielles MMP3
(ex stromélysine), responsables de la dégradation des protéoglycanes *(6.12.15.25)*

➨ Inhibition des collagénases et des phospholipases A2 cellulaires. *(22)*

LA GLUCOSAMINE SULFATE

ACTION SUR LE MECANISME DE L'INFLAMMATION

QUELQUES MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION ARTICULAIRE (19)

Médiateur	*Classification chimique*	*Origine*	*Mécanisme du produit*
Prostaglandines (PGE_2, PGD_2, PGI_2)	Acide gras insaturés	Phospholipides de la membrane cellulaire	Formées à partir de l'acide arachidonique libéré lors de l'altération des membranes cellulaires
Oxyde nitrique NO	Gaz radical libre	Macrophages, Chondrocytes, Fibroblastes, cellules endothéliales	Sécrétion par les cellules lors d'activation par les cytokines et d'autres stimuli
Cytokyne, p.ex. interleukines b-chimiokines	Peptides	Macrophages, Lymphocytes, Fibroblastes, Chondrocytes, cellules de la synovie, eosinophiles	Sécrétion en réponse aux stimuli inflammatoires
Hydroperoxyde, hydroxyle et superoxyde	Radicaux desoxygénés	Neutrophiles, Chondrocytes, macrophages	Libérés lors d'activation cellulaire

ACTIONS SUR LES RADICAUX LIBRES ET DESOXYGENES

➨ **Inhibition de l'oxyde nitrique synthétase**, ce qui entraîne une diminution de l'excès de production de NO, impliqué dans l'inflammation articulaire. *(9.15.18)*

➨ **Inhibition des médiateurs superoxyde** et diminution de la synthèse d'anion superoxyde et de ses dérivés émis par les neutrophiles, sans altérer l'activité bactéricide de ceux-ci (le Nacetyl glucosamine n'a pas cette propriété). (13.27.28)

ACTIONS SUR LES MEDIATEURS CHIMIQUES

➨ **Inhibition de l'activation par l'interleukine** (IL)-1b (une cytokine très importante dans les mécanismes de l'arthrose) du facteur nucléaire Kappa B (NFkB) qui stimule la libération par les chondrocytes de médiateurs de la douleur tel que PGE_2 et NO. NFkB est considéré comme une clé régulatrice de l'inflammation tissulaire, puisqu'il contrôle la transcription de nombreux gènes pro-inflammatoires qui régulent la synthèse des cytokines, chémokines et l'adhésion cellulaire. **La glucosamine sulfate** pourrait être responsable, par ce mécanisme, d'une diminution de l'action des COX_2 et par conséquent d'une diminution de la synthèse de PGE_2. *(9.10.13.15)*

AUTRE ACTION

➨ **Augmentation de l'adhésion des chondrocytes** à la matrice protéique extracellulaire (notamment la fibronectine). *(21)*

La glucosamine est de plus potentialisée par le sulfate qui comblerait un déficit alimentaire en acides aminés soufrés, en apportant une source de soufre inorganique indispensable à la synthèse des GAG. *(4.11.20.32)*

4 TOXICITÉ

Des doses de 2149 mg/kg ont été administrées chez le chien pendant des périodes de 6 mois à 1 an sans effets secondaires graves. Quelques cas de vomissements et de diarrhées ont été signalés, améliorés par la prise au cours du repas et toujours réversibles à l'arrêt du traitement. *(29)*

Pas de DL50 trouvée pour la **glucosamine sulfate** chez la souris et le rat même à fortes doses (5000mg/kg per os, 3000m g/kg IM, 1500mg/kg IV). *(26)*

Des contrôles hématologiques, hémostatiques et biochimiques ont aussi montré l'innocuité de la glucosamine chez le chien. *(17)*

5 INTERET

Du fait d'un mécanisme d'action différent, l'association avec des AINS permet de réduire la quantité de ceux-ci dans un rapport de 2 à 2,7 avec la même activité. *(33)*

6 MODE D'EMPLOI

Les données actuelles montrent qu'une dose continue de 20 mg/kg sur de longues périodes (voire en permanence) permet des concentrations suffisantes pour protéger le cartilage articulaire. *(8.12.23)*

Il faudrait une dose 5 fois plus forte que la dose recommandée pour obtenir une augmentation de la synthèse des protéoglycanes de seulement 14 %. *(22)*

LES OLIGO-ELEMENTS

Les **oligo-éléments** sont essentiels à l'organisme, notamment comme co-facteurs dans de nombreuses réactions métaboliques (ex : Mg dans la synthèse de la glucosamine). Ils contribuent à potentialiser le rôle des autres constituants du **CARTIMAX**, en particulier le **soufre** et le **cuivre** utilisés depuis bien longtemps dans le soutien aux articulations. Le déficit en cuivre peut aggraver certaines maladies inflammatoires et il a été suggéré que des taux normaux de cuivre peuvent supprimer l'inflammation. *(19)*

L'HARPAGOPHYTUM
LA REINE DES PRES

Plusieurs travaux menés en double aveugle avec de l'**harpagophytum** versus placebo et un A.I. de référence ont démontré une amélioration des symptômes liés à l'arthrose permettant la diminution des A.I. *(1.2.3.4.5)*

La **reine des prés** est traditionnellement utilisée en médecine populaire pour accélérer la récupération de la mobilité articulaire.

RAPPEL : MACROMOLECULES CONTENANT DES SUCRES AMINES

Glycoprotéine : *Protéines liées à des hydrates de carbone*

Glycolipide : *Lipides avec une chaîne d'un ou de plusieurs dérivés de sucres aminés*

Glycosaminoglycanes (GAG) : *Chaînes d'hydrate de carbone constituées primitivement de dérivés alternés de Nacétylglucosamine ou de Nacétylgalactosamine plus de l'acide glucuronique ou iduronique. Font partie de cette catégorie : chondroitine, dermatane, kératane et héparane presque toujours associés à un groupement sulfate.*

Hyaluronate : *Précurseur de tous les protéoglycanes. C'est une chaîne de dérivés alternés de acétylglucosamine et d'acide glucuronique*

Protéoglycanes (PG) : *Molécules géantes faites de nombreux glycosaminoglycanes liés à une longue chaîne d'acide hyaluronique par des protéines fondamentales.*

BIBLIOGRAPHIE GLUCOSAMINE

1) Bassleer C, Rovati LC, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. Osteoarthritis cartilage. 1998 Nov ; 6 : 427-434.
2) Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. Int. J. Tissue React .1992 ; 14 : 231-241.
3) Canapp So Jr, Mc Laughlin RM Jr, Hoskinsson JJ, Roush JK, Butine MD. Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine and chondroitine sulfate. Am J.Vet. Res. 1999 Dec ; 60 (12) : 1552-1557.
4) Cordoba F, Nimni ME. Chondroitine sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids. Osteoarthritis and cartilage. 2003 ; 11 : 228-230.
5) Dodge GR, Hawkins DF, Jimenez SA. Modulation of aggrecan, MMP1 and MMP3 production by glucosamine sulfate in cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. Arthritis Rheum. 1999 ; 42 (suppl) : 253.
6) Dodge Gr, Jimenez SA. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured humain osteoarthritis articular chondrocytes. Osteoarthritis and cartilage. 2003 ; 11 : 424-432.
7) Dodge GR, Regatte RR, Hall JO, Bortmhakur A, Sarme A, Callaway DA, Reddy R. The fate of oral glucosamine traced by 13 C. Labelling in the dog. Abstract ACR Meeting. San Francisco, November 2001.
8) Drovanti A, Bignamini AA, Rovati AL. Therapeutic activity of oral glucosamine sulfate in osteoarthritis : a placebo controlled doubleblind investigation. Clin. Ther. 1980 ; 3 : 260-72.
9) Fenton JL, Chlebek-Brown KA, Peters TL, Caron JP and Orth MW. The effects of glucosamine derivatives on equine articular cartilage degradation in explant culture. Osteoarthritis and cartilage. 2000 ; 8 : 444-451.
10) Gouze JN, Bordji K, Gulberti S, Terlain B, Netter P, Magdalou J, Fournel Gigleux S, Ouzzine M. Interleukine 1ß down regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis influence of glucosamine on interlenkin 1ß mediated effects in rat chondrocytes. Arthritis rheum. (2001) ; 44 : 351 ; 360.
11) Hoffer JL, Kaplan LN, Hamader MJ, Grigoriu AC, Baron M. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. Metabolism 2001 ; 50, 7, 767-770.
12) Illic MZ, Martinac B and Handley CJ. Effects of long term exposure to glucosamine and mannosamine on aggrecan degradation in articular cartilage. Osteoarthritis and cartilage. 2003 ; 11 : 1-10.
13) Jian Hua, Koji Sakamoto, Isao Nagaoka. Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils. Journal of Leukocyte Biology. Avril 2002 ; 71: 632-640.
14) Karzcl K and Domenjoz R. Effect of hexamine derivatives and uronic acid derivatives on glycosaminoglycans metabolism of fibroblast cultures. Pharmacology. 1971 ; 5 : 337-345.
15) Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez - Ortego I, Calvo E. Glucosamine inhibits IL-1ß - induced NFKB activation in human osteoarthritic chondrocytes. Osteoarthritis and cartilage. 2003 ; 11 ; 290-298.
16) Mc Carty MF. Enhanced synovial production of hyaluronic acid may explain rapid clinical response to high-dose glucosamine in osteoarthritis. Med. Hypotheses. 1998 June ; 50(6) : 507-510.
17) Mc Namara PS, Barr SC, Erb HN. Hematologic, hemostatic and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. Am. J. Vet. Res. 1996 Sept ; 57 9 :1390-1394.
18) Meininger C, Kelly K, Li H, Haynes T, Wu G. Glucosamine inhibits inducible nitric oxyde synthesis, biochem. Biophys. Res Commun. 2000. 279 : 234-239.
19) Le Manuel Vétérinaire Merck . 2002. Agents anti-inflammatoires 1817-1819.
20) Murray MT. Glucosamine sulfate. Effective osteoarthritis treatment. Amer. J. Nat. Med. 1994 Sept : 10-14.
21) Piperno M, Reboul P, Hellio le Graverand MP, Peschard MJ, Annefeld M. Osteoarthritic cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. 1998 Nov ; 6 : 393-399.
22) Piperno M, Reboul P , Hellio le Graverand MP, Peschard MJ, Annefeld M, Richard M and Vignon E. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. Osteoarthritis and cartilage. 2000 ; 8 : 207-212.
23) Register JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gosset R. Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression : a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet. 2001 ; 357 : 251-256.
24) Lucio C Rovati, Cheef of Department clinical pharmacology, Rotta reseach laboratorium. Send response to journal Glucosamine hype or confusion 21/06/01.
25) Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharen C. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan : aggreganase dependant cleavage induced by interleukin -1ß or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. Biochem J. 1998 ; 335 : 59-66.
26) Senin P, Makovec F, Rovati L. Stable compounds of glucosamine sulfate. United states patent.1987 ; 4 : 642.
27) Setnikar I. Antireactive propertis of « chondroprotective » drugs. Int. J. Tissue React.1992 ;14 : 253-261.
28) Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. Arzneim. Forsch.1991 ; 41: 157-161.
29) Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. Arzneimittelforschung / Drug Research 1991 ; 41: 542-545.
30) Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and man. Arzneim.Forsch / Drug Res. 1986 ; 36 : 729 735.
31) Setnikar I, Scientific director Rotta research Laboratorium send response to journal Glucosamine : hype or confusion 21/06/01
32) Van der Kraan PM, Vitters EL, De Vries BJ, Van den Berg WB. High susceptibility of human cartilage glycosaminoglycan synthesis to change in inorganic sulfate availability. J. Orthop Res. 1990 ; 8 : 565-571.
33) Zunapets IA, Drogoroz S, Bezdetko NV and al. The influence of glucosamine on the antiexudative effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Toksikol 1991 ; 54 : 61-63.

BIBLIOGRAPHIE HARPAGOPHYTUM

1) Chrubasik S., Zimpfer CH, Schütt U, Ziegler R. Effectiveness of Harpagophytum procumbens in treatment of acute low back pain. Phytomedicine. 1996 ; 3 : 1-10
2) Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conradt CH , Zappe H. Effectiveness of Harpagophytum extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain : a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Eur. J. Anaesthesiol. 1999 ; 16 : 118-129.
3) Erdös A, Fontaine R, Friehe H, Durand R, Pöppinghaus TH. Contribution to the pharmacology and Toxicology of different extracts as well as the harpagosid from harpagophytum procombeus. Planta Med. 1978 ; 34 : 97-108.
4) Lanhers MC, Fleurentin J, Mortier F, Vinche A, Younos C. Anti inflammatory and analgesic effects of an aqueous extract of harpagophytum procumbens. Planta Med. 1992 ; 58 : 117-123.
5) Leblan D, Chantre P, Fournié B. Harpagophytum procumbens in the treatment of knee and hip osteoarthritis. Four month result of a prospective multicenter, double-blind trail versus diacerhein. Joint Bone Spine. 2000 ; 67 : 462-467.



La **D-Glucosamine Sulfate** est présentée avec une molécule porteuse : Kcl ou NaCl. MP LABO a choisi du Kcl afin de ne pas rajouter de NaCl dans la ration (animaux souvent âgés, parfois cardiaques). Dans une gélule, il y a 262 mg de D-Glucosamine Sulfate 2 Kcl, soit 200 mg de D-Glucosamine Sulfate.

UTILISATIONS : chez les chiens et les chats :
Soutien du métabolisme articulaire avec régulation positive de la balance catabolisme – anabolisme de l'articulation.
Accélération de la récupération fonctionnelle.
Croissance rapide.
Souffrance articulaire.
Vieillesse.
Convalescence chirurgicale…

MODE D'EMPLOI : Voie orale.
Chiens et chats : 1 gélule pour 10 kg et par jour, avec le repas (à faire avaler ou à ouvrir dans la nourriture).
En général par cures de 1 mois renouvelables ou en permanence selon l'avis du vétérinaire.

COMPOSITION :
D-Glucosamine Sulfate : 200 mg
Harpagophytum : 150 mg
Reine des Prés : 50 mg
Oligo-éléments : Mg, Mn, S, Cu : 4 mg
Excipient qsp 1 gélule



CONDITIONNEMENTS :
Piluliers 50 gélules (ACL 7691941)
Piluliers 150 gélules (ACL 7810943)
Piluliers 300 gélules (ACL 7939967)

Imp. Gerbert Aurillac 0471482727

MP LABO – 23 rue Marius Monti – 06400 Cannes
Bureau et dépôt : 2208 Route de Grasse – Espaces Antibes – 06600 ANTIBES
Tel 04 93 74 19 44 – Fax 04 93 74 79 39 – mp-labo@wanadoo.fr